

ORSAY
rie A
l'ordre : 586

Paris 1970

Sujet de la thèse

DESYNCHRONISATION ET RESYNCHRONISATION
DANS LE SYNCYTIIUM FONCTIONNEL MYOCARDIQUE :
ASPECTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES ET MECANIQUES

ARTICLE PRINCIPAL

recouvrant en partie la thèse de Doctorat ès Sciences Naturelles
enregistrée au C.N.R.S. sous le numéro A O 4036.

NOM et prénom : FABIATO Alexandre

soutenue le 24 janvier 1970 à la FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY
devant le jury :

MM. BENOIT, Président

CORABOEUF,	)	
GARGOUIL,	)	Examineurs
WEIDMANN,	)	

JOURNAL
DE
PHYSIOLOGIE

EXTRAIT

(Tome 61, N° 4, 1969, pp. 277 à 303)

**Facteurs cellulaires
de désynchronisation électrique ventriculaire**

**Étude sur le cœur isolé de lapin dans des conditions de perfusion
normale et de dépolarisation partielle**

PAR

Alexandre FABIATO et Edouard CORABŒUF

*(Laboratoire de Physiologie comparée et de Physiologie cellulaire associé au
C.N.R.S., Faculté des Sciences, 91-Orsay).*

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS



Facteurs cellulaires de désynchronisation électrique ventriculaire ⁽¹⁾

Étude sur le cœur isolé de lapin dans des conditions de perfusion normale et de dépolarisation partielle

PAR

Alexandre FABIATO et Edouard CORABŒUF

*(Laboratoire de Physiologie comparée et de Physiologie cellulaire associé au
C.N.R.S., Faculté des Sciences, 91-Orsay).*

Le rôle de la désynchronisation dans la genèse des troubles du rythme cardiaque est connu depuis de nombreuses années (WIGGERS, 1940). L'abord physiopathologique de ces troubles du rythme est possible par les méthodes électrocardiographiques pour le nœud auriculo-ventriculaire, car l'on dispose sur le tracé d'accidents situés au-dessus (ondes P auriculaires) et au-dessous (complexes ventriculaires) de la région à étudier (nœud auriculo-ventriculaire). Ainsi, l'association de stimulations auriculaires et ventriculaires à un enregistrement électrocardiographique permet la mise en évidence de ce qui revient à la désynchronisation dans certains troubles du rythme nodal (MOE et MENDEZ, 1966 ; COUMEL et coll., 1967). Pour les troubles du rythme « ventriculaire », le rôle de l'inégalité des périodes réfractaires est bien établi par les méthodes électrocardiographiques (HAN et MOE, 1964), mais le mécanisme précis de cette désynchronisation n'est pas apparent car l'activité électrique du système de conduction ventriculaire ne s'individualise pas sur l'électrocardiogramme. Pour comprendre les causes d'une désynchronisation entre les éléments du tissu de conduction et les éléments musculaires ventriculaires, il est donc nécessaire de disposer d'enregistrements unicellulaires et de stimulations très localisées. C'est ce que nous avons réalisé par stimulation et enregistrement à l'aide de la même microélectrode.

(1) Reçu le 3 août 1968, accepté le 14 septembre 1968. Travail réalisé, en partie, grâce à une subvention de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique.

Le montage ainsi conçu n'étant pas électrométrique, un tarage de 100 mV est donné automatiquement par le système de stimulation.

L'intensité de stimulation est mesurée par la chute de tension aux bornes d'une résistance de 100 K Ω .

Enfin, l'ensemble du système de stimulation doit être totalement isolé de la masse, pour éviter qu'un isolement imparfait du bain ne permette la constitution d'un circuit de résistance relativement faible en parallèle avec le circuit de la microélectrode.

2. *Système de stimulation programmé.*

Étant donné le grand nombre de facteurs susceptibles d'être modifiés au cours de l'expérimentation, il est nécessaire de disposer d'un minimum de programmation pour permettre aux résultats d'être obtenus dans des conditions homogènes.

Le système de stimulation est le plus souvent commandé avec un délai réglable à partir de la dépolarisation du potentiel d'action. Dans ce cas, il faut que la stimulation ne puisse se reproduire qu'après un délai préétabli, pour permettre à la préparation de retrouver son état basal ; cette condition est remplie par une porte qui inhibe le déclenchement pendant un temps déterminé. Dans certains cas, la commande de la stimulation a été réalisée à partir d'une base de temps.

Ce système commande 1 à 5 stimulus totalement indépendants en délai, durée, amplitude et polarité. Enfin, la forme des stimulus peut être modifiée par un réseau RC (résistances-capacités) à condensateur variable.

3. *Enregistrement.*

Pour pouvoir apprécier la désynchronisation provoquée par les stimulations, il est nécessaire de disposer d'indices d'activité cardiaque globale. Ces indices sont : 1° l'électrocardiogramme pris en dérivation bipolaire longitudinale, en cuve, à distance suffisamment grande du cœur pour enregistrer l'activité électrique globale ; 2° la contraction globale par apexogramme, grâce à un transducteur RCA 5734.

Une commutation électronique permet d'obtenir trois voies sur un oscilloscope Tektronix 502 A à deux traces. Cette commutation est réalisée par un « *chopper* » Amelco 2108 BE qui permet d'utiliser les amplificateurs continus de l'oscilloscope.

Sur ces trois pistes sont enregistrés : le potentiel d'action, l'électrocardiogramme et, sur la troisième piste, soit la contraction, soit l'intensité de stimulation (au cours des mesures de périodes réfractaires, l'intensité de stimulation varie suffisamment peu pour qu'il ne soit pas nécessaire de l'enregistrer en permanence).

Une caméra Alvar Cathomatic 1001 à déroulement continu, de vitesse réglable, permet la photographie du spot dont le balayage horizontal a été arrêté.

Les modifications, provoquées par la stimulation, portant sur plusieurs systoles, seuls les enregistrements effectués pendant un temps suffisamment long dans la même cellule ont été retenus.

4. *Préparation.*

Pour l'étude de la désynchronisation ventriculaire, la préparation devait permettre l'abord de cellules ventriculaires et de cellules de tissu conducteur, à décours caractéristique, dans de bonnes conditions de perfusion. Après des essais portant sur plusieurs espèces, la préparation qui nous a semblé répondre le mieux à ces conditions est le septum inter-ventriculaire de lapin.

Le cœur est perfusé selon la technique de Langendorff, en position horizontale. Le ventricule droit est incisé un peu en dehors du sillon inter-ventriculaire, en évitant de couper les grosses branches coronaires ; puis, cette paroi ventriculaire droite est rabat-

tue pour exposer la face droite du septum inter-ventriculaire, qui est ainsi maintenu dans des conditions de perfusion correcte, comme en témoigne la stabilité des potentiels d'action au cours du temps.

La préparation est soit laissée en rythme sinusal, soit soumise à un rythme imposé par stimulation ventriculaire de surface après destruction du nœud de Tawara par électrocoagulation.

Le milieu normal de perfusion a la composition suivante, en millimoles : NaCl : 131 ; KCl : 5,6 ; CaCl_2 : 2,16 ; NaH_2PO_4 : 0,16 ; NaHCO_3 : 11,6 ; MgCl_2 : 0,24 ; glucose : 11 ; eau bidistillée : Q.S.P. 1 litre.

Les milieux utilisés pour produire une dépolarisation partielle diffèrent du milieu normal par une plus forte concentration en KCl : 8,9, 11,2 ou 14 mM.

Dans tous les cas, la perfusion s'effectue sous pression constante de 70 cm d'eau ; le liquide est saturé par un mélange de 97 % d' O_2 et 3 % de CO_2 et maintenu à 30°C. La température du bain est également de 30°C, et fréquemment vérifiée.

Près de 3 000 cellules ont été ainsi explorées sur 62 lapins pesant entre 1 et 2 kg.

5. *Protocole expérimental.*

Il comporte pour chaque cellule : 1° la mesure du seuil d'excitabilité avec des stimulus rectangulaires dépolarisants (microélectrode intra-cellulaire anodique) ; 2° la mesure de la période réfractaire efficace avec un stimulus d'intensité 2 à 3 fois supérieure au seuil d'excitabilité. Cette période réfractaire efficace est la période pendant laquelle il n'est pas possible d'obtenir une réponse propagée, se traduisant par un accident sur l'enregistrement unicellulaire et sur l'électrocardiogramme, quelle que soit l'intensité de la stimulation (HOFFMANN et CRANFIELD, 1960).

Dans certains cas sont également effectués : 1° la mesure de la période réfractaire d'une ou plusieurs extrasystoles successives (5 extrasystoles au maximum ont été utilisées, déclenchées chacune le plus précocement possible, à l'aide de 5 stimulus indépendants) ; 2° l'entraînement, soit extra-cellulaire soit intra-cellulaire, avec fréquence progressivement croissante ou décroissante, ou avec changement brusque de fréquence.

Ces différentes explorations sont effectuées en milieu normal, puis en milieu provoquant une dépolarisation partielle, sur la même préparation mais sur des cellules différentes.

RÉSULTATS

On envisagera successivement les résultats en milieu normal et dans des conditions de dépolarisation partielle.

A. Résultats en milieu normal.

1. *Critères du caractère normal de la polarisation membranaire.*

N'ont été considérées comme normales que les préparations présentant : 1° des caractères électrophysiologiques cellulaires satisfaisants (potentiels d'action de décours normal et stable dans le temps) ; 2° des caractères électrocardiographiques témoignant d'une conduction normale, tant intra-ventriculaire (durée de Q.R.S.) qu'auriculo-ventriculaire (espace P.R.), dans les expériences réalisées en rythme sinusal.

2. Décours des potentiels d'action des différentes cellules.

Trois types de cellules nous semblent pouvoir être distingués, selon la morphologie de leur potentiel d'action, sur le septum interventriculaire de lapin (fig. 2) :

Type I. — Ce sont des cellules qui se rencontrent autour des colonnes charnues de troisième ordre, ayant un potentiel d'action de durée comprise entre 250 et 350 ms pour une fréquence comprise entre 50 et 100/mn. La phase « 1 » (selon la nomenclature classique : CORABŒUF, 1960) de repolarisation rapide initiale dessine une pointe très nette ; le « plateau » est horizontal et de durée importante ; la phase « 3 » a une pente relativement rapide. Ces cellules représentent moins de 1/6 des cellules étudiées.

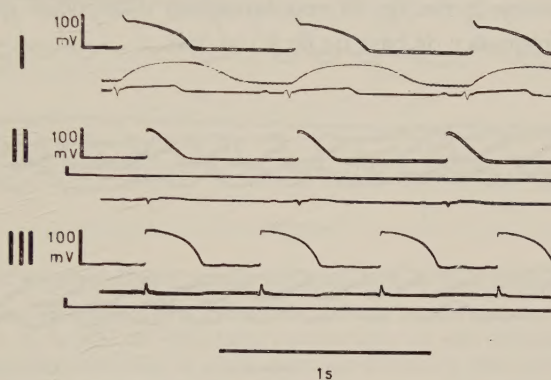


FIG. 2. — Les trois types de cellules rencontrées sur le septum inter-ventriculaire du lapin.

Sur les trois pistes sont enregistrés le potentiel d'action, l'E.C.G. et la contraction (en I) ou l'intensité de la stimulation endocellulaire (en II et III : cette dernière piste ne comporte aucun accident sur le tracé car il n'y a pas de stimulation au moment de l'enregistrement). Les cellules de type I représentent environ 1/6 des cellules, et on les rencontre autour des colonnes charnues de troisième ordre. Les cellules de types II et III se rencontrent avec une fréquence égale et sans topographie particulière (voir texte pour interprétation de ces différents types cellulaires).

Les deux autres types de cellules n'ont aucune topographie particulière et se rencontrent avec une fréquence à peu près égale.

Type II. — Ces cellules ont un potentiel d'action triangulaire avec plateau peu marqué, se prolongeant par une phase « 3 » très oblique. La durée du potentiel d'action est de 200 à 250 ms pour une fréquence de 50 à 100/mn.

Type III. — Ces cellules ont un potentiel d'action rectangulaire, avec plateau horizontal correspondant à un niveau proche de la dépolarisation maximale ; la phase 1 est peu marquée ou absente. La durée du potentiel d'action est de 250 à 300 ms pour une fréquence de 50 à 100/mn.

3. Seuil d'excitabilité diastolique de ces différentes cellules.

Cellules de type I : le seuil est de $10^{-7} \pm 5 \times 10^{-8}$ A.

Cellules de type II : le seuil est nettement plus élevé et présente des valeurs beaucoup plus dispersées ; celles-ci ne sont jamais inférieures à 2×10^{-7} A et parfois supérieures à 10^{-6} A, ce qui rend impossible l'obtention d'une réponse avec les intensités de courant susceptibles de traverser une microélectrode.

Cellules de type III : le seuil varie de 5×10^{-8} à 10^{-6} A, et, dans de rares cas, est supérieur à cette valeur.

4. Période réfractaire efficace.

Sur les cellules de type I (fig. 3), elle se termine dans le premier tiers de la phase 3 ; elle précède la fin de la repolarisation d'un délai qui peut atteindre 30 ms pour une fréquence de base de 60 à 100/mn.

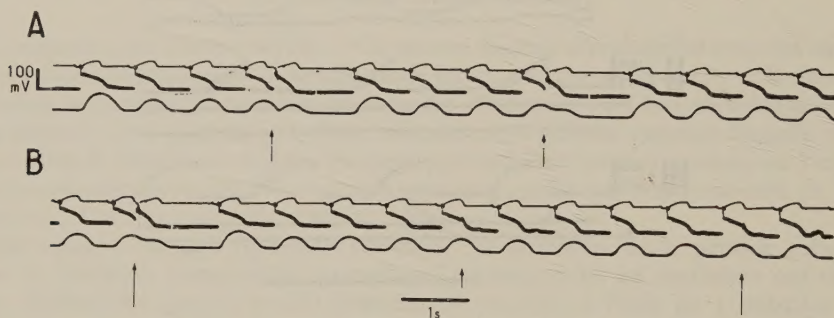


FIG. 3. — Exploration de la période réfractaire d'une cellule de type I.

Le milieu de perfusion est normal et le rythme de base est sinusal. Sur les 3 pistes sont enregistrés l'E.C.G., le potentiel d'action (étalon de 100 mV) et la contraction. L'intensité de stimulation endocellulaire est 2,5 fois supérieure au seuil d'excitabilité diastolique. La période réfractaire est recherchée en rapprochant progressivement le stimulus du début de potentiel d'action. La 3^e flèche (stimulation encore efficace) et la 4^e (stimulation inefficace) permettent de situer cette période réfractaire efficace ; elle se termine donc très tôt, tout au début de la phase « 3 ». Même l'extasystole la plus précoce possible s'accompagne d'un accident mécanique important.

Sur les cellules de type II (fig. 4), elle se termine à la fin de la phase 3, parfois quelques ms avant ou après.

Sur les cellules de type III, elle se termine dans le dernier tiers de la phase 3 ; elle précède la fin de la repolarisation d'une durée qui ne dépasse jamais 15 ms pour une fréquence de base de 60 à 100/mn.

5. Modifications de la période réfractaire lors de stimulations successives déterminant des extrasystoles les plus précoces possibles.

Lorsqu'on mesure la période réfractaire de l'extrasystole déterminée par la stimulation efficace la plus précoce possible à la limite de la période réfractaire du rythme de base, on constate que cette période réfractaire est plus courte que celle

du rythme de base (fig. 4) ; le raccourcissement est d'autant plus marqué que la fréquence est plus lente (à condition toutefois de ne pas descendre au-dessous d'une fréquence de 60/mn). Cependant, si l'on mesure la période réfractaire de la 2^e extrasystole (3^e période réfractaire), on constate qu'elle n'est pas significativement modifiée par rapport à la 2^e. Il en est de même pour les 4^e et 5^e périodes réfractaires. Une extrasystole a donc une période réfractaire raccourcie, mais il n'y a pas d'effet cumulatif d'extrasystoles itératives dans ce raccourcissement.

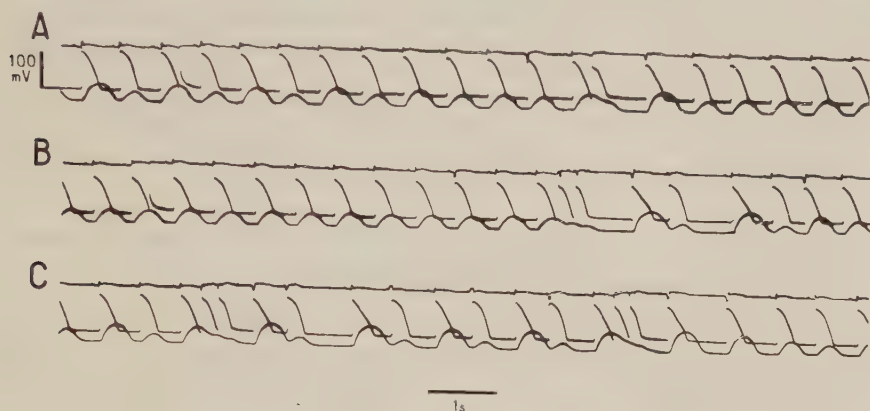


FIG. 4. — Exploration de la période réfractaire efficace d'une cellule de type II.

Le milieu de perfusion est normal et le rythme de base est sinusal. Mêmes enregistrements que pour la fig. 3. En A, la période réfractaire, étudiée avec un seul stimulus endocellulaire, est limitée par un stimulus inefficace et par le stimulus efficace le plus précoce possible. En B, la période réfractaire est recherchée de la même façon pour l'extrasystole déterminée par la première stimulation. On remarque qu'à chaque accident électrique correspond un accident mécanique. En C, les modifications post-extrasystoliques ne portent pas seulement sur la première systole ; il s'installe, en effet, une alternance électrique et mécanique faite de potentiels d'actions triangulaires associés à des contractions amples, alternant avec les potentiels d'actions rectangulaires associés à des contractions faibles.

6. Conséquences des extrasystoles sur l'activité cardiaque globale.

Toute extrasystole *unicellulaire* survenant après la période réfractaire efficace détermine, par définition, un accident sur l'électrocardiogramme. Ce complexe ventriculaire est différent des complexes du rythme de base ; il est déformé et élargi, témoignant d'une perturbation de la conduction. Le fait qu'à un potentiel d'action soit associé un complexe électrocardiographique ne permet pas d'affirmer que l'activité électrique soit propagée à tout le myocarde ventriculaire ; l'interaction des périodes réfractaires peut permettre la mise en évidence du caractère partiel d'une conduction (fig. 5).

A l'accident électrique de l'extrasystole correspond toujours, dans nos conditions expérimentales, un accident contractile prolongeant la relaxation en déformant sa phase terminale descendante, ceci même pour les extrasystoles propagées les plus précoces possibles.

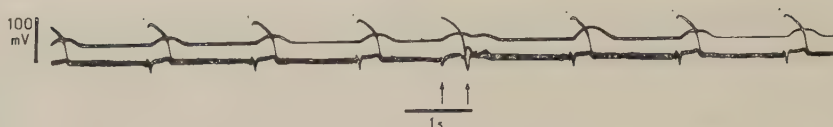


FIG. 5. — Procédé de mise en évidence du caractère partiel d'une conduction.

La cellule est de type III, le milieu contient 8,4 mM de KCl et le rythme de base est imposé par stimulation extra-cellulaire. Sur les 3 pistes sont enregistrés la contraction, le potentiel d'action et l'E.C.G. Une stimulation endocellulaire, d'intensité voisine du seuil d'excitabilité diastolique et de survenue tardive dans le cycle, détermine (1^{re} flèche) un potentiel d'action auquel est associée une activité propagée (se traduisant par un accident électrocardiographique et contractile) ; la systole du rythme de base suivante (2^e flèche) détermine aussi un accident propagé (à traduction électrocardiographique et contractile) mais sans potentiel d'action correspondant. Il est donc certain que cette dernière activité n'est pas propagée à tout le cœur, puisqu'il existe au moins une cellule qu'elle n'intéresse pas.

7. Modification de la forme des potentiels d'action extrasystoliques et post-extrasystoliques.

Nous avons peu étudié les modifications de la dépolarisation. En effet, il est bien connu que les potentiels d'action déterminés très précocement, sur des fibres incomplètement repolarisées ont une dépolarisation moins rapide que les poten-

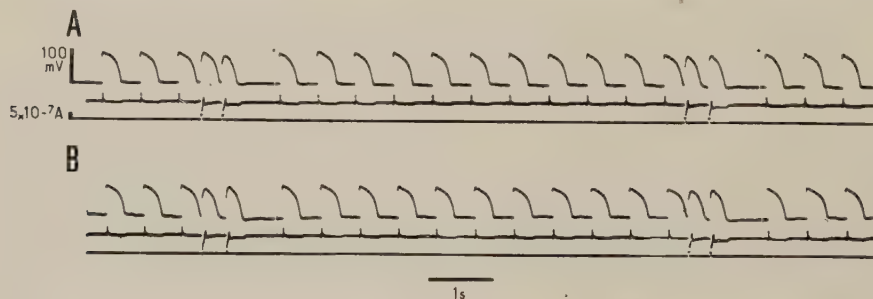


FIG. 6. — Modifications de la phase de dépolarisation provoquées par stimulation très prématurée sur une cellule de type III.

Le milieu de perfusion est normal et le rythme est sinusal. Sur les 3 pistes sont enregistrés le potentiel d'action, l'E.C.G. et l'intensité de stimulation intra-cellulaire (cette dernière est 2,5 fois supérieure au seuil d'excitabilité diastolique). En A (à gauche), on constate que les deux extrasystoles comportent un ralentissement très important de leur phase de dépolarisation, ce ralentissement étant plus marqué que la 2^e extrasystole qui est plus prématurée. On pourrait incriminer une modification électrique progressive de microélectrode mais (à droite) le rapprochement de la 1^{re} extrasystole et l'éloignement de la 2^e permettent d'écarter cette hypothèse puisque, dans ce cas, c'est la 1^{re} extrasystole qui a la phase ascendante la plus lente. En B (à droite), les deux extrasystoles sont très prématurées et ont leur phase ascendante très ralentie.

tiels d'action normaux (WEIDMANN, 1951 ; KAO et HOFFMAN, 1958) ; l'élargissement de l'électrocardiogramme lié au ralentissement de la conduction en constitue une preuve indirecte. Cependant, l'imperfection de la compensation de l'artéfact de stimulation rend illusoire une mesure précise de cette pente de dépola-

risation rapide. Par contre, dans certains cas (uniquement de fibres de type III), nous avons constaté des modifications de la dépolarisation suffisamment importantes pour être évidentes, même dans nos conditions expérimentales : il s'agit de réponses lentes, et cependant d'amplitude presque normale. Ce ralentissement de la dépolarisation s'accroît avec la précocité de l'extrasystole jusqu'à la disparition de toute la phase de dépolarisation rapide (fig. 6).

Notre étude a surtout porté sur les modifications de la repolarisation. Ces modifications sont variables selon le type de cellule explorée, et selon la fréquence du rythme de base.

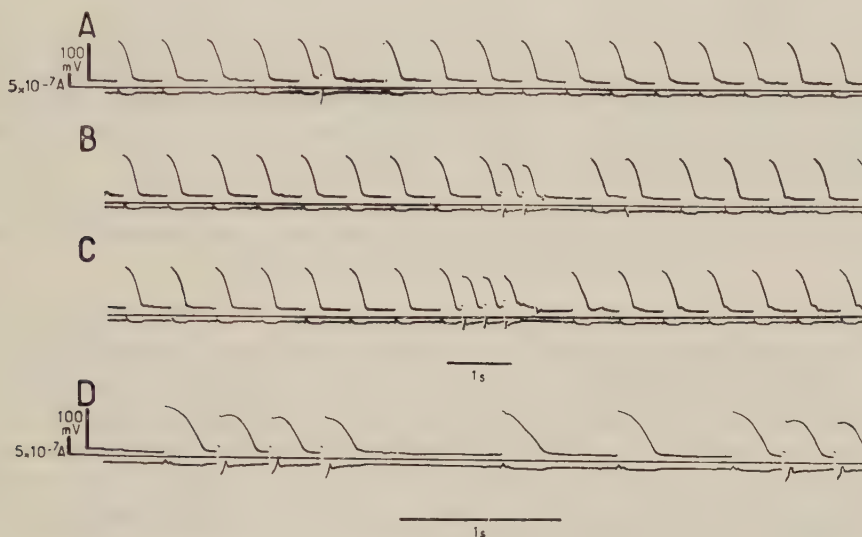


FIG. 7. — Modifications de la repolarisation des extrasystoles et des potentiels d'action post-extrasystoliques.

La cellule est de type II, le milieu de perfusion est normal et le rythme est sinusal. Sur les 3 pistes sont enregistrés le potentiel d'action, l'intensité de stimulation et l'E.C.G. Un, 2 et 3 stimulus sont appliqués (respectivement en A, B et C.). En D, l'enregistrement est du même type qu'en C, sur la même cellule mais avec une vitesse de balayage plus rapide. On remarque l'aspect rectangulaire des extrasystoles (un peu moins net sur la troisième que sur les deux premières) et le décours triangulaire du potentiel d'action post-extrasystolique.

Pour les cellules de type II (fig. 7) et III, quand la fréquence de base est supérieure à 50/mn, le potentiel d'action extrasystolique est plus court que le potentiel d'action correspondant au rythme de base (*potentiel d'action de base*), son plateau est plus horizontal, et la phase « 3 » de la repolarisation est plus rapide. A ce potentiel d'action extrasystolique court et à plateau net est associée une contraction de faible amplitude, déformant la partie terminale de la *contraction de base* (fig. 4). Le potentiel d'action post-extrasystolique survient habituellement après un repos compensateur ; il est plus long que le potentiel d'action de base et plus triangulaire. A ce potentiel d'action long et à plateau mal défini est associée une contraction potentialisée plus ample que la contraction de base, à phases

ascendante et descendante plus rapides (fig. 4). Habituellement, le 2^e potentiel d'action post-extrasystolique a recouvré le décours du potentiel d'action de base. Dans certains cas cependant, la perturbation persiste au cours de plusieurs systoles, entraînant une alternance électrique et mécanique constituée de potentiels d'action rectangulaires et de contractions faibles alternant avec des potentiels d'action triangulaires et des contractions amples. Ces derniers surviennent habituellement après des cycles un peu plus longs que les premiers (fig. 4C).

Quand la fréquence est inférieure à 50/mn (fig. 11 et 15), le potentiel d'action extrasystolique est plus rectangulaire et possède un plateau mieux dessiné que le potentiel d'action de base.

Sur les cellules de type I, les modifications sont un peu différentes des précédentes (fig. 3) : le potentiel d'action extrasystolique n'est jamais plus long que le potentiel d'action de base, même quand le rythme est très lent ; son plateau n'est généralement pas plus marqué que celui du potentiel d'action de base, sauf lorsque la fréquence est très lente.

8. Modifications du décours de la repolarisation et de la période réfractaire liées à une variation progressive de la fréquence.

L'extrasystole réalise un raccourcissement brusque du cycle cardiaque et le repos compensateur, un brusque allongement de ce cycle. Il importe de savoir dans quelle mesure les modifications de la repolarisation constatées sont liées à la nouvelle fréquence ainsi réalisée, c'est-à-dire au seul cycle précédent, ou à la variation brusque de fréquence, c'est-à-dire aux durées relatives de plusieurs cycles précédents. Dans le but de répondre à cette question, 95 cellules ont été étudiées à des fréquences variables, le plus souvent après ou avant déclenchement d'extrasystoles, pour permettre la comparaison.

Les modifications de décours de la repolarisation en fonction de la fréquence, en rythme stable ou progressivement établi, apparaissent différentes selon le type de cellule.

Sur les cellules de type II et III (fig. 8 et 9), la durée du potentiel d'action est maximale pour une fréquence comprise entre 50 et 100/mn (à 30° C) ; pour une fréquence plus rapide, la durée du potentiel d'action se raccourcit et sa forme devient plus rectangulaire, avec plateau bien dessiné de plus en plus élevé, de plus en plus court, et dont la phase 3 est de plus en plus rapide ; pour une fréquence plus lente, la durée du potentiel d'action diminue tandis que le plateau s'abaisse, les phases 2 et 3 tendant à avoir une pente égale, donnant ainsi au potentiel d'action un décours triangulaire.

Sur les cellules de type I (fig. 9), la durée maximale du potentiel d'action est atteinte pour la même fréquence que dans le cas des autres cellules. Il y a également raccourcissement du potentiel d'action à fréquence rapide, mais avec des modifications moins nettes du plateau. La différence la plus importante est qu'à fréquence lente (inférieure à 50/mn) la durée du potentiel d'action ne diminue pas, les seules modifications étant des modifications de forme, le potentiel d'action devenant plus triangulaire par atténuation du plateau.

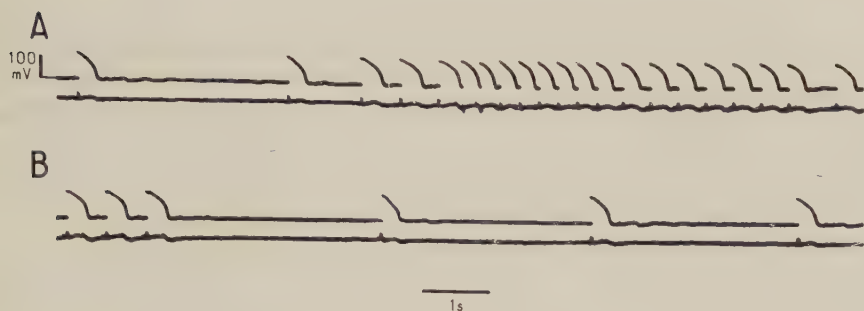


FIG. 8. — Modifications de la forme de la repolarisation d'une cellule du type III, en fonction de la fréquence.

Le milieu est normal, le rythme est imposé par stimulation extra-cellulaire de fréquence variable. Sur les 2 pistes sont enregistrés le potentiel d'action et l'E.C.G. L'augmentation de la fréquence provoque un raccourcissement du potentiel d'action avec plateau de plus en plus net. Le ralentissement provoque un allongement du potentiel d'action, allongement qui est maximal pour une fréquence de 60/mn. Pour une fréquence plus lente, le potentiel d'action se raccourcit, avec plateau de moins en moins net. Lors d'un ralentissement brutal (4^e potentiel d'action en B), la repolarisation est différente de celle correspondant à la même fréquence établie de façon stable.

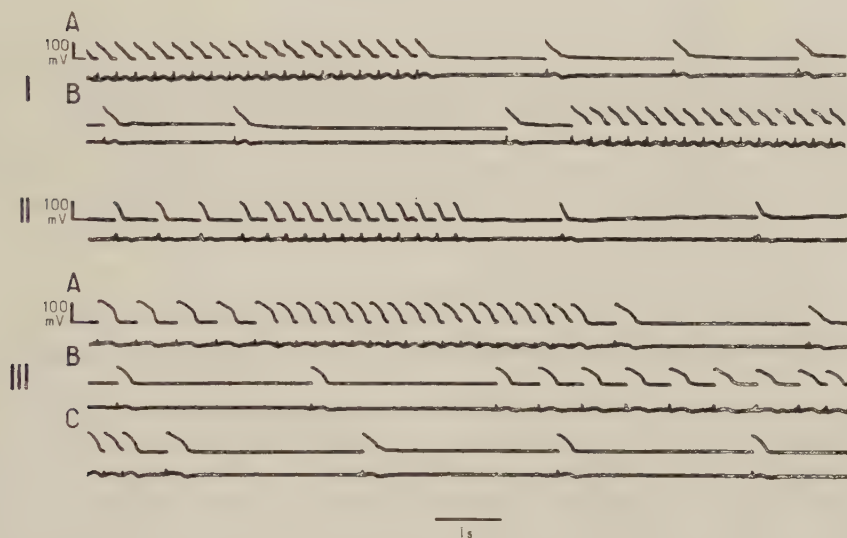


FIG. 9. — Modifications de forme de la repolarisation sur les trois types cellulaires d'une même préparation.

Le milieu de perfusion est normal et le rythme est imposé par stimulation extra-cellulaire de fréquence variable. Mêmes enregistrements que pour la fig. 8. *Cellules de type III* : on retrouve la même évolution que sur la fig. 8. *Cellules de type II* : elles suivent exactement la même loi que les cellules de type III (raccourcissement du potentiel d'action à fréquence rapide et à fréquence très lente). Les *cellules de type I* présentent des modifications différentes : à fréquence rapide, le potentiel d'action se raccourcit mais sans élévation nette du plateau. A fréquence lente, le potentiel d'action garde sa durée maximale qui est réalisée pour une fréquence de l'ordre de 60/mn ; il devient seulement plus triangulaire, avec plateau moins net. L'espace QT de l'E.C.G, mal visible sur le tracé, se raccourcit à fréquence rapide mais ne se raccourcit pas à fréquence très lente (au contraire, il a plutôt tendance à s'allonger légèrement).

Si l'on compare les potentiels d'action consécutifs à un cycle d'une durée donnée, selon que cette durée est ou non très différente de celle des cycles précédents, on ne constate qu'une légère différence pour les cycles courts : le plateau est plus horizontal et mieux dessiné (sans modification de la durée totale du potentiel d'action) quand le raccourcissement est brutal (extrasystole) ; les modifications se font dans le même sens, mais de façon moins nette quand le raccourcissement est progressif. Ainsi, dans les conditions normales, pour les cycles courts, le décours de la repolarisation dépend essentiellement de la durée du cycle précédent, c'est-à-dire du délai qui sépare le début de la dépolarisation de la systole considérée, du début de la dépolarisation précédente (fig. 10). Par contre, pour les cycles longs, les résultats sont plus nettement différents selon les conditions d'établissement de ces cycles ; lors d'un ralentissement brutal, le potentiel d'action est plus triangulaire et un peu plus long que pour un cycle égal mais établi progressivement ou appartenant à un rythme stable (fig. 7, 8 et 9).

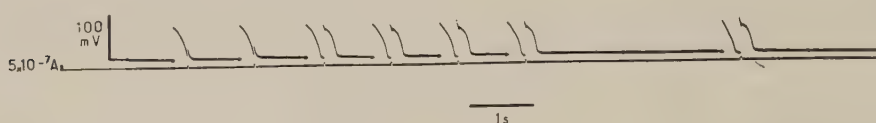


FIG. 10. — *Facteurs déterminant le décours du potentiel d'action, en fonction de la fréquence.*

Le milieu est normal et le rythme est imposé par stimulation extra-cellulaire. Sur les 2 pistes sont enregistrés le potentiel d'action et l'intensité de stimulation intra-cellulaire. Les deux dernières extrasystoles sont déclenchées par des stimulus partant avec un délai égal à partir du début de la dépolarisation précédente. Elles sont strictement superposables, alors que les potentiels d'action précédents sont de durée et de décours très différents. Donc, le décours de la repolarisation dépend surtout de la durée du cycle précédent (mesurée du début de la dépolarisation précédente au début du potentiel d'action considéré).

9. Rapport entre la repolarisation, la période réfractaire efficace et l'espace QT de l'électrocardiogramme, aux différentes fréquences.

Au cours de ces variations de fréquence, la période réfractaire n'évolue pas toujours parallèlement à la repolarisation : pour les fréquences les plus rapides possibles, la période réfractaire se raccourcit jusqu'à ce qu'elle devienne égale à la durée du cycle de base (celui-ci ne peut descendre en dessous de 180 ms pour le lapin, à 30°C), la durée des potentiels d'action tend à devenir égale sur les différents types de cellules et il en est de même pour la durée des périodes réfractaires, c'est-à-dire que le raccourcissement est proportionnellement plus important pour les cellules de type I et III que pour les cellules de type II.

Pour les fréquences lentes, la période réfractaire efficace évolue parallèlement à la repolarisation pour les cellules de type I et pour certaines cellules de type III (fig. 11). Pour certaines autres cellules de type III et surtout pour les cellules de type II, la période réfractaire tend à se terminer avec retard par rapport à la repolarisation. Il existe donc, à fréquence lente, une désynchronisation des durées des périodes réfractaires efficaces.

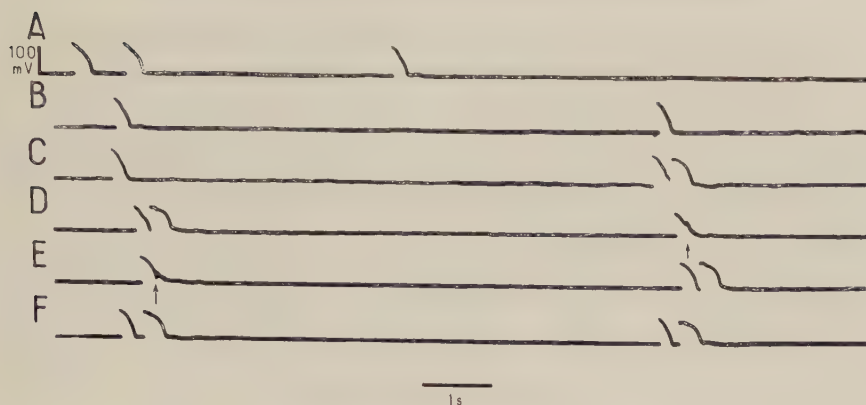


FIG. 11. — Exploration de la période réfractaire d'une cellule de type III, avec fréquence de base très lente.

Le milieu de perfusion est normal et le rythme est imposé par stimulation extra-cellulaire. Seul le potentiel d'action est enregistré. L'intensité de stimulation intra-cellulaire est 2,5 fois supérieure au seuil d'excitabilité diastolique. Les flèches indiquent les stimulus inefficaces. On voit qu'il n'y a pas dissociation entre la fin de la repolarisation et la fin de la période réfractaire efficace.

L'espace QT n'évolue pas non plus de manière strictement parallèle à la repolarisation : à fréquence très rapide, il tend à se raccourcir moins vite que la repolarisation ; à fréquence très lente, il ne se raccourcit pas, gardant sa durée maximale et tendant même, plutôt, à s'allonger.

B. Résultats dans des conditions de dépolarisation partielle.

1. Critères de la dépolarisation partielle.

Comme nous ne contrôlons pas le zéro de potentiel, on ne peut évidemment pas déterminer la diminution du potentiel diastolique qui permettrait en toute rigueur de mesurer la dépolarisation partielle.

Cependant, celle-ci peut être affirmée et son importance appréciée sur les critères suivants : 1° sur le degré d'enrichissement en potassium du milieu de perfusion, condition parfaitement connue pour provoquer une dépolarisation diastolique (voir en particulier la revue faite par GUILBAULT, 1966) ; 2° sur les modifications de décours du potentiel d'action liées à la dépolarisation partielle : diminution d'amplitude et de durée du potentiel d'action et caractère plus triangulaire de son décours ; 3° sur l'importance de l'élargissement du ventriculogramme de l'électrocardiogramme, qui témoigne du ralentissement de la conduction lié à la diminution de vitesse de dépolarisation (WEIDMANN 1955).

Dans quelques cas, l'accroissement de potassium extracellulaire provoque le développement de manifestations anormales d'automatisme (pentes de dépolarisations diastoliques lentes : voir fig. 14).

2. Modifications du seuil d'excitabilité diastolique provoquées par la dépolarisation partielle.

Le seuil d'excitabilité diastolique s'élève de façon importante dans les conditions de dépolarisation partielle. Bon nombre des cellules de type II et III deviennent inexcitables par microélectrode pour des concentrations en potassium supérieures à 2 fois la valeur normale.

Ceci nous a obligés à n'utiliser, pour l'étude de la période réfractaire, que les cellules dont le seuil d'excitabilité diastolique était suffisamment peu élevé pour pouvoir être largement dépassé, compte tenu des limites en intensité qu'impose notre technique.

3. Période réfractaire.

La période réfractaire efficace dépasse toujours notablement la fin de la repolarisation (parfois de plusieurs dizaines de ms) (fig. 12). Ce délai augmente avec

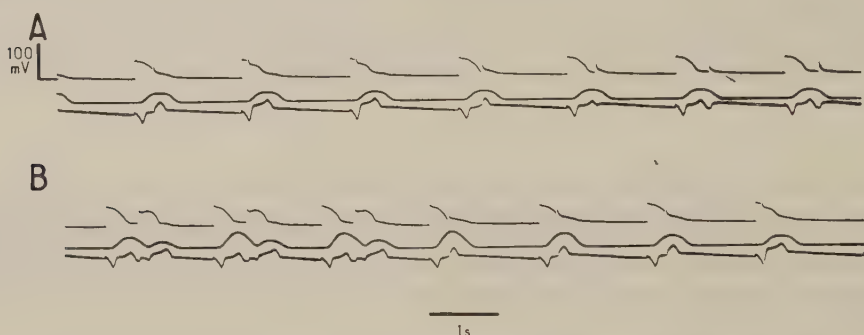


FIG. 12. — Exploration de la période réfractaire d'une cellule partiellement dépolarisée.

Sur les 3 pistes sont enregistrés le potentiel d'action, la contraction et l'E.C.G. La dépolarisation partielle est provoquée par un milieu contenant 14 mM de KCl et est affirmée surtout sur ses conséquences (en particulier l'élargissement de l'E.C.G.). Le rythme de base est imposé à une fréquence de 38 /mn. L'intensité de stimulation intra-cellulaire est 2,5 fois supérieure au seuil d'excitabilité diastolique. On voit que la période réfractaire se termine très tardivement (175 ms après la fin de la repolarisation).

le degré de dépolarisation partielle, sans qu'il soit possible d'établir une corrélation précise entre ces deux phénomènes ; ces retards sont en effet très variables d'une cellule à l'autre, et ceci quel que soit le type de cellule ; d'ailleurs les modifications importantes de forme des potentiels d'action rendent difficile la reconnaissance des divers types cellulaires.

4. Modifications de la période réfractaire lors de stimulations successives.

Contrairement à ce que l'on observe dans les conditions normales de perfusion, la période réfractaire se raccourcit progressivement quand on multiplie les stimulus dans les conditions de précocité maximale pour chacun d'entre eux (fig. 13).

Il y a donc, dans les conditions de dépolarisation partielle, effet cumulatif dans le raccourcissement de la période réfractaire des stimulus itératifs.

5. Modifications de l'activité cardiaque globale liées aux extrasystoles.

L'électrocardiogramme montre, par l'élargissement de ses complexes ventriculaires, l'importance des troubles de conduction. Ces troubles s'accroissent lorsqu'on multiplie les extrasystoles dans les conditions de précocité maximale (fig. 13), pour aboutir finalement à une fibrillation ventriculaire qui peut être spontanément résolutive (fig. 13 C). Cette fibrillation est d'ailleurs très particulière par la lenteur de la fréquence des complexes électrocardiographiques et de l'espace important qui sépare les potentiels d'action dans chaque cellule ; cet aspect est très différent du chevauchement des potentiels d'action décrits dans la fibrillation ventriculaire habituelle (HOGANCAMP et coll., 1959).

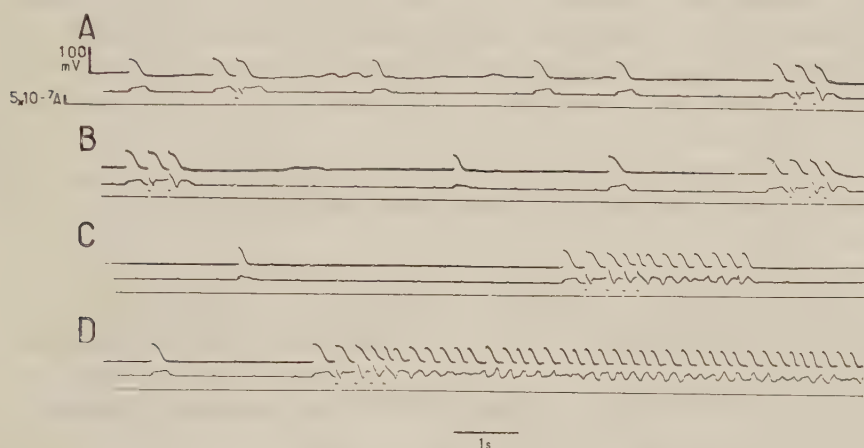


FIG. 13. — Exploration de la période réfractaire d'une cellule partiellement dépolarisée, avec stimulus multiples.

Sur les 3 pistes sont enregistrés le potentiel d'action, l'E.C.G. et l'intensité de stimulation endocellulaire (2,5 fois supérieure au seuil d'excitabilité diastolique). Dépolarisation partielle provoquée par un milieu contenant 14 mM de KCl. Le rythme est spontané mais avec bloc auriculo-ventriculaire de haut degré. On constate que la période réfractaire se raccourcit lors de la multiplication de stimulus les plus précoces possibles et que les potentiels d'action extrasystoliques sont de plus en plus courts et triangulaires. Les complexes électrocardiographiques correspondants, mettent en évidence, par leur élargissement, un trouble de conduction croissant pour aboutir finalement, avec 4 stimulus, à une fibrillation ventriculaire spontanément résolutive en C, persistante en D.

Le mécanogramme montre qu'à toute activité électrique propagée correspond une activité mécanique qui est de faible amplitude, à établissement lent et à relaxation prolongée (fig. 12). Cependant, la prolongation de la période réfractaire électrique n'est pas associée à une prolongation aussi importante de la contraction et l'extrasystole la plus précoce possible est souvent associée à une contraction bien dissociée de la contraction de base et, de ce fait, presque aussi ample que celle-ci. La systole post-extrasystolique comporte une potentiation souvent très nette.

6. Modifications du décours du potentiel d'action en fonction de la fréquence.

Elles n'obéissent pas aux lois décrites en milieu normal. En particulier, l'accélération de la fréquence s'accompagne d'un raccourcissement du potentiel d'action mais le plateau au lieu de devenir de plus en plus marqué tend, au contraire, parfois à disparaître (fig. 13).

7. Effet de la stimulation sur les fibres présentant une pente de dépolarisation diastolique lente.

Sur les cellules de type I, un léger degré de dépolarisation partielle peut favoriser le développement de dépolarisations diastoliques lentes, responsables de foyers d'automatisme ectopique. La stimulation d'une telle cellule peut déterminer une extrasystole suivie d'une légère hyperpolarisation à laquelle est associé un ralentissement transitoire du rythme ectopique (fig. 14 I).

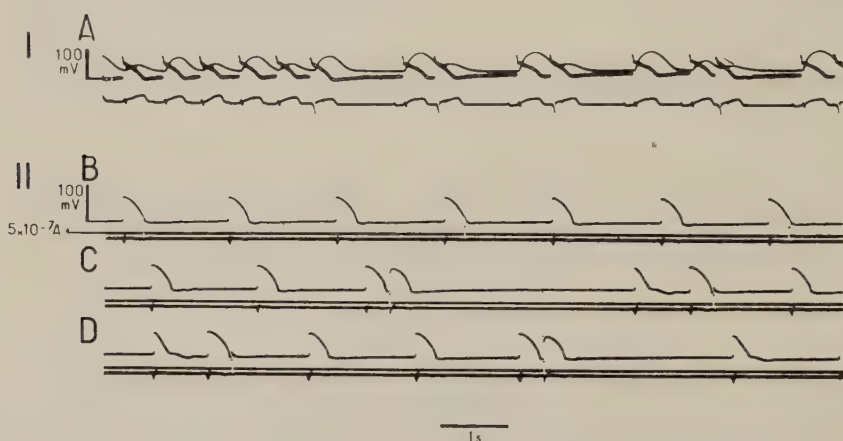


FIG. 14. — Effets de la stimulation sur des cellules présentant des pentes de dépolarisation diastolique lente.

En I : Sur les 3 pistes sont enregistrés la contraction, le potentiel d'action et l'E.C.G. Milieu contenant 8,4 mM de KCl. Cellule de type I légèrement dépolarisée avec pentes de dépolarisation diastolique. Une stimulation endocellulaire tardive, d'intensité égale au double du seuil, provoque un potentiel extrasystolique avec une chronologie presque identique à celle qu'aurait eue un potentiel d'action spontané. Ce potentiel d'action extrasystolique est suivi d'une hyperpolarisation qui ralentit l'automatisme. En II : sur les 3 pistes sont enregistrés le potentiel d'action, l'intensité de stimulation intracellulaire et l'E.C.G. Milieu contenant 11,2 mM de KCl. Cellule de type III présentant une dépolarisation partielle importante. Recherche de la période réfractaire par stimulation endocellulaire (intensité égale au double du seuil). En B et C, l'extrasystole la plus précoce possible provoque après elle un ralentissement important de l'automatisme.

Sur certaines cellules de type III, une dépolarisation partielle plus marquée peut aussi faire apparaître des pentes de dépolarisation diastolique. Sur de telles cellules, une stimulation, surtout si elle est très prématurée, peut inhiber temporairement l'automatisme (fig. 14 II).

DISCUSSION

Ces résultats suggèrent deux ordres de commentaires concernant : d'une part, certaines hypothèses pouvant permettre de comprendre les phénomènes cellulaires constatés ; d'autre part, les éléments qu'apportent ces phénomènes, quelle que soit leur interprétation, à la compréhension des mécanismes des troubles du rythme cardiaque.

Significations des trois types de cellules observés.

Dans un précédent travail (FABIATO et GUILBAULT, 1967), nous avons pu distinguer, sur le ventricule de cobaye, trois types de cellules, selon leur seuil d'excitabilité mesuré par stimulation endocellulaire. Seul le premier de ces trois types cellulaires, représentant 30 % des cellules sous-endocardiques, nous a semblé avoir un seuil d'excitabilité compatible avec une stimulation directe par micro-électrode. Les deux autres types cellulaires pourraient n'être stimulables que par l'intermédiaire de cellules du premier type plus ou moins proches. Au cours du présent travail, sur le septum interventriculaire de lapin, nous avons retrouvé la même dispersion extrême des seuils d'excitabilité mesurés par microélectrode. Nous nous sommes demandé si les cellules non directement stimulables par des courants rectangulaires ne pouvaient pas être plus facilement stimulées par des courants imitant la pente de dépolarisation ou le prépotentiel du tissu conducteur. De tels courants, à front d'onde lent, ont déjà été utilisés pour stimuler le tissu de conduction (CORABŒUF et coll., 1954) et l'on a pu mesurer des différences considérables de réponse du cœur, selon la fréquence du courant utilisé, dans certaines circonstances particulières de stimulation (FABIATO et coll., 1967). Cependant, toutes les formes de courants essayées lors de stimulations intra-cellulaires ont, au cours du présent travail, donné des résultats identiques à ceux obtenus par courants rectangulaires dépolarisants. Ceci confirme l'hypothèse que l'absence de réponse de certaines cellules ventriculaires est liée au caractère très localisé de cette stimulation. Ces cellules ne seraient stimulables que lors de la dépolarisation d'une surface suffisamment étendue de membrane, ce que peut réaliser l'excitation venue des cellules directement stimulables, voisines. Cette propriété semble liée à la faible constante d'espace de ces cellules, comme l'a montré TILLE (1966), qui sur la face sous-endocardique du ventricule droit de lapin distingue, par propagation électronique de courants hyperpolarisants, deux types de cellules : des cellules « P » présentant entre elles des interactions électrotoniques nettes et des cellules « V » n'en présentant pas ; ces dernières peuvent être rapprochées de nos cellules non directement stimulables. D'ailleurs, certaines conditions anormales étudiées au cours du travail effectué précédemment sur le cobaye (pourtour d'une lésion, diminution de la perfusion coronaire) semblent susceptibles de rendre directement stimulables ces cellules qui ne le sont pas normalement. Ces conditions anormales peuvent être interprétées comme des facteurs d'augmentation de la constante d'espace, par altération de l'architecture syncytiale myocar-

dique ou de la structure membranaire. Il est remarquable de constater que ces modifications sont proches de celles provoquées par certaines lésions cicatricielles, génératrices de troubles du rythme cardiaque ; on peut les rapprocher, en effet, des anomalies réalisées par la phase tertiaire des troubles du rythme provoqués par occlusion coronarienne décrits par HARRIS (1966).

La classification du travail actuel sur le septum de lapin en trois groupes cellulaires distingués par la morphologie de leurs potentiels d'action n'est pas superposable à celle faite chez le cobaye selon les seuils d'excitabilité, alors que sur cette espèce nous n'avons pas constaté de différences significatives de forme des potentiels d'action. Il semble à peu près certain que les cellules de type I du lapin soient directement stimulables. Leurs décours reproduit fidèlement celui décrit sur le tissu de Purkinje du chien (CORABŒUF et WEIDMANN, 1949). Les cellules du type II ont des caractères d'excitabilité qui permettent de les considérer comme des cellules ventriculaires musculaires non stimulables directement par micro-électrode : seuils élevés et de valeurs très dispersées. Il est curieux de constater que la valeur absolue de la durée des périodes réfractaires efficaces des trois types de cellules est beaucoup moins différente que la durée de leurs potentiels d'action. Cette constatation permet de se demander si la stimulation par électrode intracellulaire ne limite pas la mesure des périodes réfractaires à celle d'un type cellulaire unique qui serait ainsi seul stimulable par cette méthode. Ces résultats sont différents de ceux obtenus en stimulation extracellulaire par MOORE et coll. (1965) qui trouvent, chez le chien, une période réfractaire plus longue sur le tissu de Purkinje que sur le myocarde ventriculaire, sauf à fréquence très rapide. Les cellules de type III ne constituent pas un groupe homogène quant à leur caractère d'excitabilité : une partie d'entre elles ont, en effet, des valeurs de seuils que l'on a considérées comme étant liées à une stimulation directe. Il est possible que certaines de ces cellules soient des cellules jonctionnelles entre les cellules de type « Purkinje » et les cellules ventriculaires propres : elles correspondent peut-être au tissu de Purkinje terminal (MATSUDA, 1960). En conclusion, la classification des cellules du septum inter-ventriculaire de lapin selon leur seuil d'excitabilité endocellulaire, ne recouvre pas exactement la classification fondée sur la morphologie des potentiels d'action.

Il faut, bien entendu, tenir compte dans l'interprétation de la dispersion des seuils d'excitabilité, des erreurs très importantes qui peuvent être liées à la pénétration imparfaite de la microélectrode dans la cellule, entraînant la constitution de shunts de résistance faible par rapport à la résistance membranaire ; la valeur absolue de ces seuils est pour cette raison discutable. Cependant, quelle que soit la valeur de la technique employée pour la mesure de l'excitabilité, cette technique permet une stimulation parfaitement localisée, indispensable pour l'étude des mécanismes de la désynchronisation de l'activité électrique ventriculaire.

Modifications de forme des potentiels d'action en fonction de la durée du cycle précédent.

Les modifications très importantes de la dépolarisation observées dans quelques cas de stimulation de cellules de type III sont à rapprocher des potentiels d'action à montée très lente et de grande amplitude observés par CORABŒUF et coll. (1959), sur du tissu de conduction de chien, dans diverses conditions de dépression du métabolisme cellulaire. Ces modifications peuvent être interprétées selon deux hypothèses : 1° On peut les supposer liées à une perturbation des perméabilités membranaires, en particulier à une inhibition de la composante rapide du courant entrant. La détermination de l'instant le plus précoce, au cours du cycle, où un potentiel d'action extrasystolique retrouve une phase de dépolarisation initiale rapide, peut fournir des informations sur la constante de temps de l'inactivation sodique. 2° Cependant, le fait que ces modifications apparaissent uniquement sur des cellules que l'on peut considérer comme jonctionnelles, entre le tissu ventriculaire myocardique et le tissu de Purkinje, pourrait suggérer que ce phénomène est lié à la disparition (par le jeu d'une différence de période réfractaire) d'une composante rapide du potentiel d'action qui pourrait être due à la réponse des cellules de type « Purkinje » voisines. De telles « partitions » du potentiel d'action ont, en effet, été suggérées par MATSUDA (1963).

Les modifications de la durée du potentiel d'action en fonction de la fréquence ont été étudiées par de nombreux auteurs. A fréquence rapide, tous ont constaté un raccourcissement de la durée du potentiel d'action, et certains ont proposé des équations reliant la durée du potentiel d'action à la fréquence (HOFFMAN et SUCKLING, 1954 ; BRADY et WOODBURY, 1956 ; CARMELIET et LACQUET, 1958 ; GIBBS et JOHNSON, 1961 ; TRAUTWEIN et coll., 1962). A fréquence lente, les résultats semblent différents selon les espèces ; ainsi, sur le muscle papillaire de chien HOFFMAN et SÜCKLING (1954) et sur le ventricule de grenouille CARMELIET et LACQUET (1958) ne signalent pas de raccourcissement du potentiel d'action à fréquence très lente. Par contre, sur le lapin GIBBS et JOHNSON (1961) constatent, comme nous-mêmes, un tel raccourcissement sur les cellules ventriculaires propres. Enfin, EDMANDS et coll. (1966) et FISCH et coll. (1968) ont mis en évidence chez le chien et chez l'homme, la différence entre les modifications provoquées par un ralentissement de la fréquence, selon qu'il est brusque ou progressif. Ces différences doivent être interprétées comme liées à une adaptation des phénomènes membranaires. C'est également ainsi que semble devoir être interprétée l'alternance électrique observée parfois après des extrasystoles multiples (fig. 4) ; les phénomènes membranaires présenteraient ainsi, dans ces circonstances, une instabilité qui peut se prolonger sur plusieurs systoles.

Pour interpréter en termes de perméabilités membranaires les modifications de la repolarisation, on doit tenir compte des modifications associées de la contraction. Les relations établies par WALLON et coll. (1959) ont été retrouvées de façon constante : à un potentiel d'action à plateau élevé, s'associe une contraction faible ; à un potentiel d'action triangulaire à plateau déprimé, s'associe une

contraction ample. Ces modifications parallèles de la contraction et du plateau constituent, peut-être, un argument en faveur de l'existence d'une pile calcique jouant un rôle dans le maintien du plateau de potentiel d'action ventriculaire d'une espèce voisine, le cobaye (CORABŒUF et VASSORT, 1967) ; l'obliquité du plateau à fréquence lente s'expliquerait par une augmentation de la perméabilité calcique ; celle-ci pourrait également être alors responsable de la grande amplitude de la contraction (CORABŒUF et coll., 1964). Les modifications moins nettes du plateau du potentiel d'action des cellules du tissu de Purkinje (cellules de type I) pourraient être en rapport avec une participation plus faible du courant calcique dans le développement du potentiel d'action de ces cellules, bien que l'existence de ce courant calcique ait pu être démontrée (REUTER, 1966, 1967). Cependant, on ne peut pas exclure le rôle d'une modification de la perméabilité ou du flux potassique, selon la théorie d'HAJDU (1953) sur le couplage excitation-contraction. Une augmentation de perméabilité et de flux potassique pourrait très bien expliquer, au moins en partie, l'obliquité du plateau et l'augmentation de la contraction observées à fréquence lente (LANGER et BRADY, 1966). Enfin, les caractères d'une contraction sont surtout en rapport avec le plateau du potentiel d'action correspondant au cycle précédent (plutôt qu'au cycle actuel).

Quelle que soit la nature intime des mécanismes cellulaires responsables des modifications du décours du potentiel d'action, le fait important, pour la genèse des troubles du rythme, est qu'à ces modifications de la repolarisation sont associées des modifications de la période réfractaire.

Facteurs favorisant la désynchronisation, dans des conditions normales de polarisation membranaire.

Aux fréquences lentes, existe une désynchronisation entre les périodes réfractaires des fibres de type I qui restent longues, et celles des autres fibres qui se raccourcissent. Il faut remarquer que cette désynchronisation des périodes réfractaires n'est absolument pas décelable sur l'électrocardiogramme ; l'espace

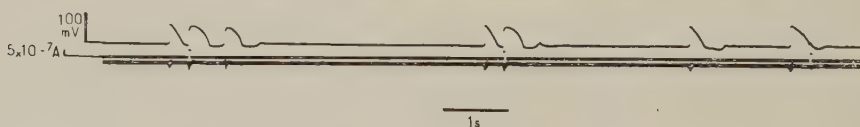


FIG. 15. — Réentrée.

Rythme spontané, irrégulier et très lent (milieu de perfusion normal, nœud de Tawara détruit).

Sur les 3 pistes sont enregistrés le potentiel d'action, l'intensité de stimulation endocellulaire et l'E.C.G. Une stimulation provoque un potentiel d'action extrasystolique, plus long et à plateau plus élevé que le potentiel d'action de base ; il est suivi d'un potentiel d'action non provoqué par stimulation et qui semble dû à une réentrée, puis d'une fluctuation de potentiel de très faible amplitude et non propagée. Après le potentiel d'action spontané suivant, la stimulation endocellulaire provoque un potentiel d'action suivi d'un potentiel non propagé, ébauche de réentrée. La dernière stimulation tombe en période réfractaire. En fait, on ne peut pas affirmer qu'il s'agit là de réentrées : la facilitation d'un automatisme situé à distance, ne peut jamais être formellement exclue (mécanisme du type de celui de la fig. 16).

QT reste, en effet, long, ou même s'allonge encore avec le ralentissement, du fait qu'il témoigne à la fois de la durée de chaque potentiel d'action et de la qualité de la conduction.

Cette dispersion des périodes réfractaires est susceptible de permettre à une activation prématurée de se propager dans certaines fibres, à l'exclusion de certaines autres. Ces conditions sont favorables à la constitution d'une réentrée. De telles réentrées ont été souvent observées à fréquence lente (fig. 15). Cette mise en évidence d'une désynchronisation à l'échelle cellulaire est à rapprocher des résultats de HAN et coll. (1966 *a, c*) qui constatent, par électrodes externes, une plus grande vulnérabilité à la fibrillation ventriculaire pour une fréquence lente. Une telle fibrillation se rencontre en pathologie dans le bloc auriculo-ventriculaire où l'association probable d'un certain degré de dépolarisation partielle est responsable d'un aspect électrocardiographique particulier (DESSERTENNE et coll., 1966) différent de celui de la fibrillation habituelle (DESSERTENNE, 1964). Dans cette maladie, une des meilleures préventions de la fibrillation est l'augmentation de la fréquence par stimulation (ZOLL, 1962).

***Facteurs cellulaires responsables de la désynchronisation
lors d'une dépolarisation partielle.***

Le fait qu'un myocarde lésé soit plus vulnérable à la fibrillation ventriculaire est bien connu ; c'est ce que traduit, en particulier, le rapprochement des seuils de fibrillation ventriculaire et d'excitabilité diastolique d'une extrasystole (HAN et coll., 1966 *b*). Les enregistrements et la stimulation unicellulaires permettent de préciser que la désynchronisation responsable de cette vulnérabilité est liée à des modifications très importantes de la période réfractaire et, tout particulièrement, de sa prolongation au delà de la fin de la repolarisation. Ces faits sont à rapprocher des propriétés que présentent dans des conditions normales, les cellules du nœud auriculo-ventriculaire, cellules normalement peu polarisées, et dont la période réfractaire n'a aucun rapport avec la repolarisation (HOFFMAN et coll., 1959).

Très important dans l'établissement d'une désynchronisation, est le fait que cette période réfractaire soit susceptible de se raccourcir par stimulations multiples. Les extrasystoles, ainsi déclenchées de façon de plus en plus précoce, rencontrent certaines fibres pendant leur période réfractaire, ce qui permet l'établissement de réentrées et de fibrillations.

Ces conditions de dépolarisation partielle sont finalement le substratum cellulaire de la plupart des lésions qui favorisent l'initiation et le maintien des troubles du rythme. Cette dépolarisation partielle est, en effet, la conséquence membranaire principale de toute perturbation métabolique tendant à diminuer les transports ioniques actifs ; c'est le cas en particulier de l'anoxie (TRAUTWEIN et coll., 1954).

Effet de la stimulation sur l'automatisme normal et anormal.

Si la réentrée, dont les mécanismes constituent l'objet principal de ce travail, est la cause de la pérennisation de la fibrillation (BURN, 1960), elle ne constitue qu'un des deux mécanismes possibles de son initiation. L'autre mécanisme de cette initiation est, en effet, le foyer ectopique. Le foyer ectopique est lié à l'apparition d'une pente de dépolarisation diastolique lente dans des cellules n'en présentant pas normalement. Celle-ci est associée à une diminution de l'excitabilité qui protège le foyer ectopique de l'automatisme sinusal (bloc d'entrée). Certains des résultats obtenus par stimulation intra-cellulaire, mettent en évidence à quel point l'excitabilité, la conduction et l'automatisme peuvent interférer entre eux de façon strictement indécélable sur les données électrocardiographiques.

La plupart des auteurs qui ont montré l'existence d'une inhibition post-stimulative, l'ont attribuée à une stimulation des terminaisons nerveuses vagues. Certains travaux ont toutefois suggéré la possibilité de libération d'une substance de *type acétylcholine*, par les cellules myocardiques elles-mêmes (OBRECHT et coll., 1964). Cette interprétation ne paraît pas convenir dans nos conditions expérimentales où il s'agit d'une stimulation endocellulaire, bloquant un automatisme *lointain* ; en effet, les cellules considérées (fig. 14) ont une pente de dépolarisation diastolique rompue par l'automatisme vrai qui commande le rythme de la préparation.

Quelle que soit l'interprétation qui lui soit donnée, l'inhibition post-extrasystolique observée est particulière parce qu'elle se manifeste de façon plus ou moins importante, selon que l'automatisme considéré est plus ou moins anormal (fig. 14, I et II). Il est très remarquable que ce mécanisme ne peut pas du tout être prévu sur les données de l'électrocardiogramme ; l'interruption d'un rythme anormal par une activité prématurée pouvant suggérer aussi bien le mécanisme représenté sur les tracés de la fig. 14, que l'interruption d'un circuit de réentrée par le jeu des périodes réfractaires ; cette dernière interprétation est d'ailleurs la plus fréquemment proposée (MOE et MENDEZ, 1966). Il semble donc que l'inhibition de l'automatisme par une extrasystole doive être prise en considération pour expliquer certaines des pauses post-tachycardiques observées en clinique. Une extrasystole est également susceptible de rétablir un automatisme par hyperpolarisation de cellules pathologiquement dépolarisées à une valeur absolue de potentiel inférieure au potentiel liminaire. C'est ce que nous avons observé sur des cellules dépolarisées par du baryum (fig. 16). Ce phénomène semble être un mécanisme possible de suppression d'un *bloc de sortie* par une systole sinusale réalisant ainsi une extrasystolie par foyer ectopique, avec couplage fixe de l'extrasystole par rapport à la *systole de base*. Une hyperpolarisation membranaire, telle que celle qui peut être consécutive à une activité électrique propagée, semble également susceptible de rétablir une conduction supprimée par dépolarisation partielle (CORABŒUF et coll., 1954) ; et il semble qu'à l'inverse une extrasystole soit capable d'interrompre une conduction préalablement déficiente, réalisant un phénomène décrit cliniquement dans certains blocs auriculo-ventriculaires

paroxystiques (DRESSLER, 1966). D'autres exemples d'interaction entre l'automatisme et la conduction ont été récemment rapportés par SINGER et coll. (1967).

Il apparaît finalement extrêmement difficile de distinguer ce qui appartient au foyer ectopique et à la réentrée dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire. Les critères électrocardiographiques classiques n'ont rien de formel, puisque : 1) d'une part, on a vu (fig. 16) qu'une extrasystole à couplage fixe par rapport à la systole de base peut être due à un foyer ectopique et non à une réentrée ; 2) d'autre part, une réentrée peut se faire avec un couplage variable lié à un phénomène de type LUCIANI-WENCKEBACH du circuit de réentrée. Les critères donnés par la stimulation selon la technique décrite expérimentalement par MOE et MENDEZ (1966), et utilisée en clinique pour les troubles du rythme nodal par COUMEL et coll. (1967), ne sont pas non plus formels (fig. 14). Cette intrication des deux mécanismes est concevable à l'échelle cellulaire ; en effet, la dépolarisation partielle en constitue le dénominateur commun, puisqu'elle est respon-

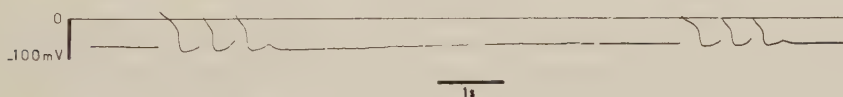


FIG. 16. — *Foyer ectopique provoqué par le baryum sur un lambeau ventriculaire droit de cobaye.*

Milieu contenant 3 mM de baryum. La trace supérieure est le 0 de potentiel (déterminé par sortie de l'électrode). Cette cellule apparaît très dépolarisée, à un potentiel voisin du potentiel seuil. Un premier potentiel d'action (à dépolarisation rapide, non précédée d'une phase de dépolarisation diastolique) est déterminé par stimulation extracellulaire à distance de la cellule. La repolarisation de ce potentiel d'action est suivie d'une hyperpolarisation qui amène le potentiel de membrane à une valeur de polarisation plus importante que le seuil. Une pente de dépolarisation diastolique apparaît, permettant un automatisme qui se développe sur 2 systoles et s'arrête après une réponse de très faible amplitude. Le même phénomène se reproduit après une nouvelle stimulation extracellulaire.

sable, d'une part, des troubles de conduction et de l'asynchronisme de la période réfractaire responsable de réentrée, d'autre part, de l'apparition de pentes de dépolarisation diastolique (cause du foyer ectopique) et de la diminution de l'excitabilité qui le protège (bloc d'entrée).

EN CONCLUSION, l'enregistrement et la stimulation unicellulaires permettent la mise en évidence d'un certain nombre de facteurs de désynchronisation favorisant la survenue et la pérennisation de troubles du rythme, facteurs n'apparaissant pas sur l'électrocardiogramme.

Ces causes principales sont :

— dans les conditions normales : le ralentissement de la fréquence qui désynchronise les périodes réfractaires du tissu de conduction et du tissu ventriculaire musculaire ;

— dans des conditions très particulières de lésions cicatricielles : la création d'une excitabilité par stimulation très localisée dans des cellules ne présentant

pas normalement cette propriété (qui témoignerait d'une augmentation de la constante d'espace de ces cellules, donc d'une meilleure propagation électronique);

— dans des conditions de dépolarisation partielle, qui constituent le substratum le plus habituel de toutes les lésions métaboliques (en particulier anoxiques) : la désynchronisation entre les périodes réfractaires de cellules voisines, périodes réfractaires qui perdent leur rapport chronologique normal avec la repolarisation ; le raccourcissement inégal des périodes réfractaires par stimulations répétitives accentuant les troubles de conduction, générateurs de réentrées.

Cette dépolarisation partielle est également responsable de la création d'automatismes anormaux qui n'ont pas les mêmes réactions à la stimulation que l'automatisme normal. Ceci confère des propriétés très particulières au foyer ectopique.

RÉSUMÉ

Pour étudier la désynchronisation entre les différents éléments des tissus musculaires et de conduction ventriculaires, une stimulation et un enregistrement très localisés sont nécessaires. Pour cette raison, une technique de stimulation et d'enregistrement par microélectrode a été utilisée. Trois types de cellules sont distingués sur le septum interventriculaire du cœur de lapin. Elles diffèrent par : 1^o le déroulement du potentiel d'action, 2^o le seuil d'excitabilité endocellulaire, 3^o les durées relatives de la repolarisation et de la période réfractaire efficace. La signification fonctionnelle de ces trois types cellulaires est discutée.

Dans les conditions de perfusion par le milieu normal, les modifications du déroulement du potentiel d'action et de l'amplitude de la contraction sont étudiées pour des variations brutales ou progressives du cycle. Une interprétation fondée sur la théorie ionique est proposée. Les variations de durée de l'espace QT et de la période réfractaire efficace sont également étudiées en fonction de la fréquence. Une dispersion des durées des périodes réfractaires est mise en évidence à fréquence lente et peut être responsable de *réentrées*.

La dépolarisation partielle est provoquée par un liquide de perfusion enrichi en KCl. Dans ces conditions, la période réfractaire efficace se termine avec un retard important (pouvant atteindre plusieurs dizaines de ms), par rapport à la fin de la repolarisation. Ce retard est inégal sur les différentes cellules et la désynchronisation qui en résulte est accentuée par la multiplication des stimulus.

Les effets de la stimulation *endocellulaire* sur l'automatisme normal et anormal sont étudiés. La part respective de la *réentrée* et du *foyer ectopique* dans la genèse des troubles du rythme ventriculaire est discutée.

SUMMARY

Ventricular electrical desynchronization at the cellular level.

A study on the isolated heart of the rabbit perfused with a standard solution and in a state of partial depolarization.

The study of desynchronization between the various cells of the ventricular muscular and conducting tissues requires focal stimulation and recording. A single microelectrode has been used for both recording and stimulation. Three types of cells can be recognized in the interventricular septum of the rabbit. They differ by : 1) the shape of their action potential, 2) the « intracellular excitability threshold » and 3) the relative duration of repolarization and effective refractory period. The functional nature of these types of cells is discussed.

During perfusion with a standard solution, variations in the shape of the action potential and in the amplitude of contraction were studied when the rhythm was modified either abruptly or progressively. An explanation based on the ionic theory is advanced. Moreover, variations in the QT interval and the effective refractory period have been studied as a function of frequency. At low frequency, the durations of the refractory periods appeared divergent, a possible cause of *reentry*.

Partial depolarization was obtained by perfusion with a high concentration of KCl. In these conditions, effective refractory period lagged (often for over 100 ms) behind repolarization. This lag was unequal for the different cells and resulting desynchronization increased with the repetition of stimuli.

The effects of *intracellular stimulation* upon normal or abnormal automaticity were studied. The respective parts played by *reentry* and *ectopic focus* in the genesis of ventricular arrhythmias is discussed.

BIBLIOGRAPHIE

- BRADY, A. S. et WOODBURY, J. W. (1956). Effects of stimulus rate and external concentration on ventricular transmembrane potentials. (Abstr.). *Amer. J. Physiol.*, **187**, 588.
- BURN, J. H. (1960). The cause of fibrillation. *Brit. med. J.*, **1**, 1379-1384.
- CARMELIET, E. et LACQUET, L. (1958). Durée du potentiel d'action ventriculaire de grenouille en fonction de la fréquence. Influence des variations ioniques de potassium et de sodium. *Arch. int. Physiol.*, **66**, 1-21.
- CORABŒUF, E. et WEIDMANN, S. (1949). Potentiels d'action du muscle cardiaque obtenus à l'aide de microélectrodes intra-cellulaires, présence d'une inversion de potentiel. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **143**, 1360.
- CORABŒUF, E. (1960). Aspects cellulaires de l'électrogénèse cardiaque chez les vertébrés. *J. Physiol.*, Paris, **52**, 323-417.
- CORABŒUF, E., DISTEL, R. et BOISTEL, J. (1954). La genèse de l'activité cardiaque étudiée à l'aide de microélectrodes intra-cellulaires. *J. Physiol. Paris*, **46**, 309-314.

- CORABCEUF, E., GARGOUIL, Y. M., FROMENT, Y. D. et WALLON, G. (1959). Existence de réponses de grande amplitude à établissement lent au niveau de la cellule cardiaque. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **153**, 1458-1461.
- CORABCEUF, E., RISPAL, L. et GAUTIER, D. (1964). Étude comparée de la potentiation post-stimulative sur le lambeau myocardique de quelques mammifères. *J. Physiol. Paris*, **56**, 323-325.
- CORABCEUF, E. et VASSORT, G. (1967). Effets de la tétródotoxine, du tétraéthylammonium et du manganèse sur l'activité du myocarde de rat et de cobaye. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **264**, 1072-1075.
- COUMEL, Ph., CABROL, C., FABIATO, A., GOURGON, R. et SLAMA, R. (1967). Tachycardie permanente par rythme réciproque. I. Preuve du diagnostic par stimulation auriculaire et ventriculaire. *Arch. Mal. Coeur.*, **60**, 1830-1850.
- DESSERTENNE, F. (1964). Considérations sur l'électrocardiogramme de la fibrillation ventriculaire. *Arch. Mal. Coeur.*, **57**, 1421-1437.
- DESSERTENNE, F., FABIATO, A. et COUMEL, Ph. (1966). Les variations progressives de l'amplitude de l'électrocardiogramme. *Actualités cardiol.*, **15**, 241-258.
- DRESSLER, W. (1966). Prolonged depressing effect of premature supraventricular beats. A mechanism causing transient ventricular standstill. *Amer. Heart. J.*, **72**, 25-29.
- EDMANDS, R. E., GREENSPAN, K. et FISCH, C. (1966). Effect of cycle-length alteration upon configuration of the canine ventricular action potential. *Circulat. Res.*, **19**, 602-610.
- FABIATO, A., COUMEL, Ph., GOURGON, R. et SAUMONT, R. (1967). Le seuil de réponse synchrone des fibres myocardiques. Application à la comparaison des différentes formes de courants utilisés pour la défibrillation. *Arch. Mal. Coeur*, **60**, 527-544.
- FABIATO, A. et GUILBAULT, P. (1967). Stimulation myocardique endocellulaire chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **161**, 514-518.
- FISCH, C., EDMANDS, R. E. et GREENSPAN, K. (1968). The effect of change in cycle length on the ventricular action potential in man. *Amer. J. Cardiol.*, **21**, 525-529.
- GIBBS, C. L. et JOHNSON, E. A. (1961). Effect of changes in frequency of stimulation upon ventricular action potential. *Circulat. Res.*, **9**, 165-170.
- GUILBAULT, P. (1966). Action des ions sur l'activité électrique et l'activité mécanique du cœur de mammifère. *Thèse Doct. Sci., Paris*, 179 pp. (ronéotypée).
- HAJDU, S. (1953). Mechanism of staircase and contracture in ventricular muscle. *Amer. J. Physiol.*, **174**, 371-380.
- HAN, J., DE TRAGLIA, J. et MILLET, D. (1966 a). Incidence of ectopic beats as a function of basic rate in the ventricle. *Amer. Heart. J.*, **72**, 632-639.
- HAN, J., GARCIA de JALON, P. D. et MOE, G. K. (1966 b). Fibrillation threshold of premature ventricular responses. *Circulat. Res.*, **18**, 18-25.
- HAN, J., MILLET, D., CHIZZONITTI, B. et MOE, G. K. (1966 c). Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate. *Amer. Heart. J.*, **71**, 481-487.
- HAN, J. et MOE, G. K. (1964). Non uniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circulat. Res.*, **14**, 44-60.
- HARRIS, A. S. (1966). Genesis of ventricular tachycardia and fibrillation following coronary occlusion. In : DREYUS, L. S. et LIKOFF, W. éd., *14th Habnemann Symp.* Grune et Stratton, 293-301.
- HOFFMAN, B. F. et CRANFIELD, P. F. (1960). *Electrophysiology of the heart*. McGraw Hill, N. Y. 323 pp.
- HOFFMANN, B. F., PAES de CARVALHO, A., de MELLO, W. C. et CRANFIELD, P. F. (1959). Electrical activity of single fibers of atrio-ventricular node. *Circulat. Res.*, **7**, 11-18.
- HOFFMAN, B. F. et SUCKLING, E. E. (1954). Effect of heart rate on cardiac membrane potentials and the unipolar electrocardiogram. *Amer. J. Physiol.*, **179**, 123-130.
- HOGANCAMP, C. E., KARDESCH, M., DANFORTH, W. H. et BING, R. S. (1959). Transmembrane electrical potentials in ventricular tachycardia and fibrillation. *Amer. Heart. J.*, **57**, 214-222.
- KAO, C. Y. et HOFFMAN, B. F. (1958). Graded and decremental response in heart muscle fibers. *Amer. J. Physiol.*, **194**, 187-196.

- LANGER, G. A. et BRADY, A. J. (1966). Potassium in dog ventricular muscle : kinetic studies of distribution and effects of varying frequency of contraction and potassium concentration of perfusate. *Circulat. Res.*, **18**, 164-177.
- MATSUDA, K. (1960). Some electrophysiological properties of terminal Purkinje fibers of the heart. In YKATSUKI, éd. *Electrical activity of single cells*, Igakushoin, Tokyo, 283-294.
- MATSUDA, K. (1963.) Cardiac membrane potential as the spatial summation of membrane activities of multiple cells. *Jap. Heart. J.*, **4**, 505-507.
- MOE, G. K. et MENDEZ, C. (1966). The physiological basis of reciprocal rhythm. *Progress in cardiovasc. Dis.*, **8**, 461-482.
- MOORE, E. N., PRESTON, J. B. et MOE, G. K. (1965). Durations of transmembrane action potentials and functional refractory periods of canine false tendon and ventricular myocardium : comparaison of single fibers. *Circulat. Res.*, **17**, 259-273.
- OBRECHT, G., LE DOUARIN, G. et CORABOEUF, E. (1964). Activité électrique transmembranaire de fragments de cœur embryonnaire de poulet en culture organotypique. *J. Physiol. Paris*, **56**, 414-415.
- REUTER, H. (1966). Strom-Spannungsbeziehungen von Purkinje-Fasern bei verschiedenen extracellulären Calcium-Konzentrationen und unter Adrenalineinwirkung. *Pflüg. Arch.*, **278**, 357-367.
- REUTER, H. (1967). The dependance of the slow inward current in Purkinje fibers on the extracellular calcium concentration. *J. Physiol. London*, **192**, 479-492.
- SINGER, D. H., LAZZARA, R. et HOFFMAN, B. F. (1967). Interrelationships between automaticity and conduction in Purkinje fibers. *Circulat. Res.*, **21**, 537-548.
- TILLE, J. (1966). Electrotonic interaction between muscle fibers in the rabbit ventricle. *J. Gen. Physiol.*, **50**, 189-201.
- TRAUTWEIN, W., GOTTSTEIN, V. et DUDEL, J. (1954). Der Aktionstrom der Myokardfaser im Sauerstoffmangel. *Pflüg. Arch.*, **260**, 40-60.
- TRAUTWEIN, W., KASSEBAUM, D. G., NELSON, R. M., et HECHT, H. (1962). Electrophysiological study of human heart muscle. *Circulat. Res.*, **10**, 306-312.
- WALLON, G., CORABOEUF, E. et GARGOUIL, Y. M. (1959). Relation entre mécanogramme localisé et électrogramme cardiaque intra-cellulaire sur le cœur de mammifère isolé : effet inotrope positif des contractions préalables. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **153**, 1451-1455.
- WEIDMANN, S. (1951). Effect of current flow on membrane potential of cardiac muscle. *J. Physiol. London*, **115**, 227-236.
- WEIDMANN, S. (1955). The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. *J. Physiol. London*, **127**, 213-224.
- WIGGERS, C. J. (1940). The mechanism of ventricular fibrillation. *Amer. Heart. J.*, **20**, 399-412.
- ZOLL, P. M., LINENTHAL, A. J. et ZARSKY, L. R. N. (1962). Ventricular fibrillation ; treatment and prevention by external electric currents. *New Engl. J. Med.*, **262**, 105-112.
-

